

P.5
①

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-053521

(43)Date of publication of application : 24.02.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/195
A61K 31/195
A61K 31/195
A61K 31/195

(21)Application number : 08-212838

(71)Applicant : KAGAKU GIJUTSU SHINKO JIGYODAN
AJINOMOTO CO INC

(22)Date of filing : 12.08.1996

(72)Inventor : TORII KUNIO
KONDO TAKASHI
RUDANANDA MARITSUKU

(54) ACTIVITY SUPPRESSOR AND ACTIVITY ENHANCER OF INTRACRANIAL GLUTAMINIC ACID

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine inhibiting intracranial activity of glutamic acid which is a neurotransmitter and a medicine for enhancing activity by formulating a specific amino acid as an active ingredient.

SOLUTION: This activity suppressor contains L-lysine or its derivative or L-arginine or its derivative as an active ingredient. This activity enhancer contains L-glycine or its derivative as an active ingredient. The amino acid of the active ingredient can safely be used as a medicine or a food additive. The medicine can orally, intravenously or perrectally be administered. The daily dose is about 1-100g/adult. The medicine can effectively prevent or improve diseases such as epileptic stroke caused by excess activity of glutamic acid or dementia, etc., due to lowering of activity.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-53521

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/195	A E D		A 6 1 K 31/195	A E D
	A A B			A A B
	A A F			A A F
	A A M			A A M

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平8-212838	(71) 出願人	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成8年(1996) 8月12日	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目15番1号
		(72) 発明者	鳥居 邦夫 東京都目黒区駒場1-1-18
		(72) 発明者	近藤 高史 富山県高岡市横田町2-1-6
		(72) 発明者	ルダナンダ マリック インド国 ニューデリー市 アンサリ ナ ジャール (番地なし)
		(74) 代理人	弁理士 西澤 利夫

(54) 【発明の名称】 脳内グルタミン酸の活性抑制剤および活性増強剤

(57) 【要約】

【課題】 神経伝達物質グルタミン酸の脳内活性を阻害する薬剤および活性を増強する薬剤を提供する。

【解決手段】 L-リジンまたはその誘導体、若しくはL-アルギニンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性阻害剤と、L-グリシンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性増強剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 L-リジンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性抑制剤。

【請求項 2】 L-アルギニンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性抑制剤。

【請求項 3】 L-グリシンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性増強剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 この発明は、中枢神経系の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の活性抑制剤および活性増強剤に関するものである。この発明の薬剤は、各々、脳内グルタミン酸活性の異常に起因する痴呆やてんかん発作等の各種疾患の予防または治療に有効である。

【0002】

【従来の技術とその課題】 高度に発達したヒトの運動機能や精神活動は、百数十億とも言われる膨大な数の神経細胞（ニューロン）によって形成された複雑な情報伝達ネットワークによって営まれている。このネットワークでは、個々の細胞の活動（電気的信号）は、細胞末端の接合部（シナプス間隙）に放出された神経伝達物質（化学的信号）を介して標的細胞に伝達される。すなわち、この神経伝達物質は神経細胞末端の小胞（シナプス小胞）に蓄えられており、細胞の電気的活動によって脱分極が生じるとシナプス前膜のカルシウムチャンネルが開き、流入したカルシウムが神経伝達物質の放出を引き起こす。シナプス間隙に拡散した伝達物質は、隣接する神経細胞のシナプス後膜の受容体に到達し、そのナトリウムイオンチャンネルを開くことによって隣接細胞に新たな電気的活動を発生させる。放出される伝達物質の種類は情報の性質によって決められており、伝達物質と受容体との親和性も厳密に規定されているため、特定の情報がネットワーク内の決められた経路を伝達されることになる。

【0003】 神経伝達物質の種類としては、アミン類、アミノ酸類、神経ペプチド類など多種多様なものが知られているが、近年、アミノ酸系神経伝達物質に属するグルタミン酸が、記憶や運動の情報伝達に重要な役割を果たしていることが指摘されるようになってきている。たとえば、グルタミン酸受容体（NMDA）ε 1 サブユニットを欠損したマウスでは、海馬での長期増強（一過性の電気刺激による誘発性細胞発火が長期間持続する現象）の低下や空間記憶の障害が観察されたことから、グルタミン酸は脳の可塑性と記憶の形成に関与することが示唆されている（Nature, 1994年1月12日号, p.151）。また、代謝性グルタミン酸受容体（mGluR1）欠損マウスでは、解剖学的および電気生理学的には大きな違いがないにも係らず、異常運動と空間記憶障害が観察されている（Nature, 1994年11月17日号, p.237）。

【0004】 さらには、脳内グルタミン酸の記憶、運動機能等に対する影響を支持する知見として、例えば以下が知られている。

(1) グルタミン酸を介してシナプス伝達を行う神経は、海馬体や小脳などの学習や記憶に密接に関連する部位に多く存在する。

(2) グルタミン酸を伝達物質とするシナプスにおいて、記憶や学習の基礎過程であるシナプス伝達効率の可塑的变化が生じる。すなわち、グルタミン酸による入力条件の一過性的変化により、シナプス後膜において長期増強や長期抑制といった現象が生じることが知られている。

(3) 両側海馬体を破壊したり、あるいは脳内グルタミン酸活性を抑えるグルタミン酸受容体（NMDA受容体）アンタゴニストを脳室内に持続投与したラットはMorrisの水迷路における空間学習課題において、水面下に隠れた非難台の位置を学習することができない（Nature, 1986年2月27日号, p774）。

【0005】 これらの知見から、脳内グルタミン酸の活性低下がニューロンの興奮不足による情報伝達遮断を引き起こし、結果として例えば記憶障害等の痴呆症状を惹起すること、あるいは、グルタミン酸の過剰な活性が例えば運動性ニューロンに作用した場合にはてんかん発作等の運動障害の原因となることが予想される。従って、不足したその情報伝達機能を増強し、あるいは過剰な活性を抑制することによって、それらの疾患を予防もしくは改善することが可能になるものと期待される。

【0006】 この発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、脳内グルタミン酸の活性抑制剤および活性増強剤を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】 この発明は、上記の課題を解決するものとして、L-リジンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性抑制剤を提供する。また、発明は、L-アルギニンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性抑制剤を提供する。

【0008】 さらにこの発明は、L-グリシンまたはその誘導体を有効成分とする脳内グルタミン酸の活性増強剤をも提供する。この発明において、脳内グルタミン酸の活性抑制とは、グルタミン酸による過剰な興奮性神経伝達の結果としての細胞異常興奮を抑制する作用であり、このような抑制作用を有する薬剤は、例えば、てんかん発作等の運動障害の予防または治療薬として有効である。

【0009】 また、脳内グルタミン酸の活性増強とは、グルタミン酸による興奮性神経伝達の不足を増強する作用であり、このような増強作用を有する薬剤は、例えば、細胞興奮の不足による情報伝達遮断を原因とする記憶障害等の痴呆症状を予防もしくは改善するのに有効である。なお、この発明の発明者等は、アルギニンを有効

成分の一つとする抗痴呆薬を既に特許出願している（特開平3-275631号公報）。しかしながら、この先願発明の抗痴呆薬は脳虚血を原因とする痴呆症状を改善するための薬剤であって、その作用機序は、脳虚血後の脳内代謝異常によって過剰に放出される神経伝達物質（グルタミン酸、アスパラギン酸等）による神経細胞の壊死を防止するため、神経伝達物質への耐性を神経細胞に付与することにある。このような耐性付与機能を有する物質は、具体的には、酸性フィブロblast成長因子（aFGF）であり、アルギニンはこのaFGF分泌活性を有する物質の一つとして開示されているに過ぎない。従って、この発明の有効成分であるアルギニンは、上記先願発明におけるアルギニンとはその使用目的において全く異なったものであり、当然にも、この発明は先願発明の有効性を否定するものではない。

【0010】

【発明の実施の形態】この発明の活性抑制剤または活性増強剤は、その有効成分がアミノ酸（リジンまたはアルギニン、若しくはグリシン）またはその誘導体であり、医薬品または食品添加物として安全に使用することができる。医薬品としては、経口、静注、経腸的に投与することができ、これらの投与経路に応じて適宜な剤形とすることができる。投与量は、疾患の種類や症状によって異なるが、成人1日当たり1～100g程度とすることができる。

【0011】なお、上記の各アミノ酸は、公知の方法によって合成したものを使用することができ、あるいは市販されているものを使用することもできる。また、それらの誘導体は、アミノ基、カルボキシル基の各種保護基を持つ類縁体、それらを含めた塩、あるいは縮合物等であり、公知の方法によって適宜に調製したものを使用することができる。

【0012】以下、動物（覚醒ラット）を用いた実験例を示し、この発明の成分である各アミノ酸の有効性についてさらに詳しく説明する。

<実験例>

（1）方法

覚醒状態のウィスター系ラット（雄）の腹内側視床下部（VMH）から、既報方法（Nakamura, K. & Ono, T.; J. Neurophysiol., 55, p.163-181, 1986）に従って細胞外シングルユニット活動を記録した。具体的には、8本のガラス製マイクロピペットを束ね、中央のマイクロピペットの先端から15～20μm突出させた7μm径の炭素繊維によってニューロン活動を記録した。他のマイクロピペット5本には、各々、グルタミン酸モノナトリウム（0.05M; pH8.5）、リジンHCl（0.05M; pH6.0）、アルギニン（0.05M; pH6.0）、グリシン（0.05M; pH8.5）、NaCl（0.15M）を満たし、適当な極性の10～90nAの電流によるイオン導入法によって任意に放出させた。また、残りの2本のマイクロピペットからは、電

流のバランスをとるために4MのNaClを放出させた。各化学物質の投与時間は30～60秒とし、ニューロンが化学物質の作用から回復するのに十分な時間間隔でそれらを放出させた。さらに、検査対象のニューロンの化学的感受性を評価するために、 Na^+ および Cl^- を放出させて電流効果を除去した。

【0013】化学物質の放出に対してニューロン発火率が30%変化した場合を統計的に有意差ありとした。ニューロンの記録部位は組織学的に確認した。

（2）結果

50個のVMHニューロンからシングルユニット活動を記録した。25個は自発的に発火するニューロンであり、残りの25個がグルタミン酸による誘発性発火を示した。自発的に発火するニューロンは、グルタミン酸投与によってさらに興奮したが、リジン、アルギニン、グリシンのいずれを投与してもその興奮の程度に変化はなかった。

【0014】一方、グルタミン酸誘発性発火ニューロンでは、これらのアミノ酸投与によって図1～3に示したような顕著な変化が観察された。すなわち、図1は、グルタミン酸により発火するVMHニューロンに対するリジン（Lys）、アルギニン（Arg）、グリシン（Gly）の効果を示したシングルユニット活動の記録例である。この例では、矢印aの時点で、10nAの電流によりグルタミン酸を放出してニューロンを発火させた。このニューロン発火は、 Na^+ および Cl^- （70nA）によっては変化しなかったが、20nAの電流による多量のグルタミン酸の投与（矢印b）によって用量依存的に発火率を増大させた。そして、このようにして増大したニューロン発火は、リジンの各電流による放出によって用量依存的に抑制された。特に、最大放出（40nA）では、顕著な発火抑制が2分間以上持続し、しかも抑制された発火率はリジン投与前のレベルにまで完全に回復することはなかった。

【0015】一方、図2は、グルタミン酸を10nAの電流によって連続的に放出させてVMHニューロンの発火率を一定の水準に維持した場合のリジン、アルギニン、グリシンの効果を観察したシングルユニット記録の例である。このニューロンの場合には、グリシンの各電流による放出によっては発火率に変化は観察されなかった。対照として Na^+ および Cl^- を放出させた場合も同様であった。これに対して、リジンおよびアルギニンを放出した場合には、グルタミン酸による誘発性発火は用量依存的に抑制された。なお、図2の矢印の時点において20nAの電流によりグルタミン酸を放出し、発火率の用量依存的増加を確認した。

【0016】図3は、リジンおよびアルギニン放出の前後におけるニューロン発火率変化を経時的に示したヒストグラムであり、上段は個々のニューロンについて、下段はその平均値を示したものである。この図3から明ら

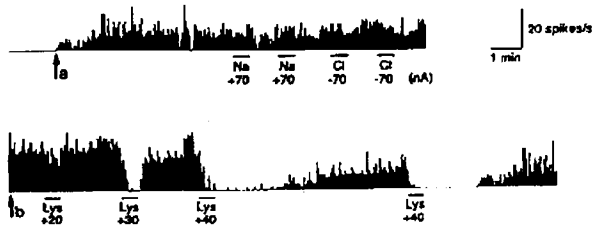
かなように、グルタミン酸によって誘発されたニューロン発火は、リジンおよびアルギニンの投与から200～300ミリ秒以内にほぼ完全に抑制された。

【0017】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この発明によって興奮性神経伝達物質グルタミン酸の過剰活性を抑制する薬剤および活性不足を増強する薬剤が提供される。これによって、グルタミン酸の過剰な活性を原因とするてんかん発作や、あるいはグルタミン酸の活性低下による痴呆等の疾患を効果的に予防もしくは改善すること

【図面の簡単な説明】

【図1】

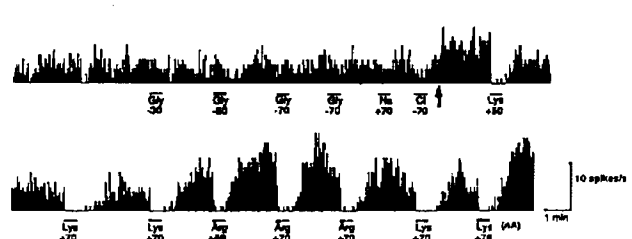


* 【図1】グルタミン酸により発火するVMHニューロンに対するリジン (Lys)、アルギニン (Arg)、グリシン (Gly) の効果を示したシングルユニット活動の記録例である。

【図2】グルタミン酸を10 nAの電流によって連続的に放出させてVMHニューロンの発火率を一定の水準に維持した場合のリジン、アルギニン、グリシンの効果を観察したシングルユニット記録の例である。

【図3】リジンおよびアルギニン放出の前後におけるニューロン発火率変化を経時的に示したヒストグラムであり、上段は個々のニューロンについて、下段はその平均値を示したものである。

【図2】



【図3】

